

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE PHARMACOLOGIE (Professeur POUCHET)
ET DE PHYSIOLOGIE (Professeur RICHET)

602

Docteur Edmond JAEGER

Etude pharmacodynamique DE l'Adrénalone



PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
OLLIER-HENRY
26, rue Monsieur-le-Prince (VI^e).

1921

102

C

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE PHARMACOLOGIE (Professeur **POUCHET**)
ET DE PHYSIOLOGIE (Professeur **RICHET**)

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1921

THÈSE

N°

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention **Médecine**)

PAR

Edmond JAEGER



Étude pharmacodynamique

DE

l'Adrénalone

Président : MONSIEUR LE PROFESSEUR **POUCHET**

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
OLLIER-HENRY

26, rue Monsieur-le-Prince (VI^e).

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	RÉNON.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET
	GOSSET.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	HARTMANN.
Clinique des maladies des voies urinaires	DE LAPPERSONNE.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR.
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	BRINDEAU.
Clinique chirurgicale infantile	J. L. FAURE.
Clinique thérapeutique	Aug. BROCA
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	VAQUEZ.
	SEBILEAU.

Agrégés en exercice

MM.			
ABRAMI.	DUVOIR.	LANGLOIS.	PHILIBERT.
ALGLAVE.	FIESSINGER.	LARDENNOIS.	RATHERY.
BASSET.	GARNIER.	LEMIERRE.	BETTERER.
BAUDOÛIN.	GOUGEROT.	LEQUEUX.	RIBIERRE.
BLANCHETIÈRE	GRÉGOIRE.	LEREBoullet.	RICHAUD.
BRANCA.	GUILLEMINOT.	LERI.	ROUSSY.
CAMUS.	GUENIOT.	Le LORIER.	ROUVIERE.
CHIRAY.	GUILAIN.	LEVY-SOLAL.	SCHWARTZ, A.
CHAMPY.	HEITZ-BOYER.	MATHIEU.	TANON.
CHEVASSU.	JOYEUX.	METZGER.	TERRIEN.
CLERC.	LABBE HENRI.	MOCQUOT.	TIFENEAU.
DESMAREST.	LAIGNEL-LAVAS-	MULON.	VILLARET.
DÈBRE.	TINE.	OKINCZYC.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE
ET MATIÈRE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TIFFENEAU

Avec l'expression de ma vive reconnaissance pour l'aide que j'ai trouvée auprès de lui et pour la bienveillance qu'il m'a témoignée.

A MES MAITRES

A MES CHERS PARENTS

A MES FRERE ET SŒURS

INTRODUCTION

La découverte par Fuerth et Takamine de la structure de l'adrénaline, le principe actif des glandes surrénales, et sa synthèse par Stolz conduisirent bientôt à l'étude chimique et physiologique des divers composés synthétiques de la série adrénalinique. C'est Loewi et H. Meyer qui, dans cette nouvelle voie, ont fait, les premiers, des expériences en employant des composés récemment préparés par Stolz.

Dakin étudia d'autres séries. Nos connaissances physiologiques sur ces substances furent notablement accrues par les travaux de Schultz qui étudia l'activité de ces divers produits en rapport avec leur toxicité. Mais ce ne sont que les expériences de Barger et Dale qui ont surtout fait progresser l'étude pharmacodynamique de ces corps.

Barger et Dale ont étudié toute une série de bases appartenant à la série aliphatique et à la série aromatique. Ils ont pu mettre en évidence le rôle du noyau aromatique et démontrer l'importance des fonctions phénols en étudiant toute une série de bases monophénoliques et diphenoliques, dérivées de la phényléthylamine.

Ils ont de même fait des recherches sur les variations d'activité vasoconstrictive résultant de l'allongement ou du raccourcissement de la chaîne latérale.

Harold, Nierenstein et Roalf ont eux aussi étudié l'influence de la présence et de la position des divers groupements dans l'adrénaline sur l'activité physiologique. Mais l'étude de ces différentes questions a été surtout poussée en avant par Barger et Dale, Loewi et Meyer et Dakin.

Toutefois Barger et Dale n'ont envisagé dans leurs recherches que les homologues supérieurs et inférieurs de la phényléthylamine. M. Tiffeneau, dans un travail récent, après avoir analysé les travaux antérieurs sur cette question et apporté les résultats de ses propres expériences, a exposé les conclusions générales de toutes ces recherches de la façon suivante :

1^o Influence adjuvante remarquable apportée dans l'action vasoconstrictive de l'adrénaline par le noyau aromatique et par les deux fonctions phénoliques placées en 3. 4.

2^o Maximum d'activité sympathomimétique dans les bases contenant une chaîne latérale à deux atomes de carbone et possédant un groupement aminé sur le carbone β .

3^o Les substitutions de la chaîne latérale aussi bien sur l'atome d'azote que sur l'atome de carbone, tendent à affaiblir les propriétés sympathomimétiques des bases adrénaliniques et cette action, peu importante pour les substitutions méthylées, paraît devenir beaucoup plus

considérable pour les substitutions plus élevées telles que éthyle, propyle, etc.

A vrai dire, dans cet ordre de recherches, on s'est surtout préoccupé, jusqu'ici, de suivre les variations de l'activité vasoconstrictive sous l'influence des divers groupements moléculaires, et il nous semble qu'on ne s'est pas assez soucié des modifications que ces groupements apportent dans les autres propriétés des composés adrénaliniques vis-à-vis de l'organisme, ainsi que dans leur toxicité.

Ces modifications peuvent être très grandes et c'est précisément le but de l'étude que nous avons entreprise de montrer quelles peuvent être ces modifications et quelles conséquences la clinique peut en tirer, soit pour l'application pratique, soit pour des recherches ultérieures.

Nous avons consacré notre travail à l'étude physiologique de l'adrénalone qui est le dérivé méthylaminé de l'acétylpyrocatechine. C'est le produit intermédiaire de la préparation de l'adrénaline synthétique. Ce corps qui a déjà été cité et essayé par les divers auteurs au point de vue surtout de son activité vasoconstrictive, n'a jamais fait l'objet d'une étude physiologique, toxicologique et comparative complète et pourtant il nous semble qu'il est, par ses intéressantes propriétés, particulièrement bien choisi pour démontrer ce que nous venons de dire et pour faire voir, non seulement l'intérêt que présente l'étude détaillée de ce corps, mais encore la valeur que l'on pourrait en tirer pour la clinique.

En effet, l'adrénalone, beaucoup plus stable chimiquement que l'adrénaline, présente une action de même nature, mais beaucoup plus durable, ce qui permet d'envisager son emploi par la voie sous-cutanée et même par les voies digestives en vue de réaliser des effets de longue durée.

Voici le plan que nous avons adopté pour l'exposition de ce travail :

Etude pharmacodynamique de l'adrénalone.

A) Caractères physiques et chimiques de l'adrénalone.

B) Etude de la toxicité de l'adrénalone et comparaison avec celle de l'adrénaline.

I. — Toxicité de l'adrénaline d'après l'examen des travaux antérieurs :

1° par voie hypodermique;

2° par voie intraveineuse.

II. — Toxicité de l'adrénalone :

1° par voie hypodermique;

2° par voie intraveineuse.

III. — Comparaison des deux toxicités.

C) Action de l'adrénalone.

I. — Action de l'adrénalone sur l'appareil cardiovasculaire :

1° sur le chien non atropinisé;

2° sur le chien atropinisé.

II. — Etude comparative de l'action cardiovasculaire de l'adrénalone et de l'adrénaline :

1° critique des méthodes et description de la technique employée,

2° Rapports des effets de doses égales et différentes d'adrénalone,

3° Comparaison de l'action hypertensive de l'adrénalone et de l'adrénaline,

a) Intensité des effets hypertenseurs,

b) Durée des effets hypertenseurs,

c) Effet des petites doses.

III. — *Action de l'adrénalone sur la respiration et comparaison de cette action avec celle de l'adrénaline.*

IV. — *Action de l'adrénalone sur les sécrétions glandulaires: salivaire et pancréatique.*

V. — *Etude des effets de l'adrénalone en injection sous-cutanée et en ingestion.*

D) Sièges de l'action de l'adrénalone.

I. — *Adrénalone après section de la moëlle.*

II. — *Adrénalone en application locale.*

III. — *Adrénalone en injection intradermique.*

IV. — *Adrénalone en présence de diverses autres substances à action vasomotrice :*

1° Action antagoniste des vasodilatateurs :

a) nitroglycérine et adrénalone,

b) histamine et adrénalone.

2° Action de l'adrénalone après ergotinine.

V. — *Action de l'adrénalone sur le cœur in situ.*

Conclusions.

Etude pharmacodynamique de l'adrénalone.

Caractères physiques et chimiques de l'adrénalone.

L'adrénalone est le dérivé méthylaminé de l'acétylpyrocatéchine. Elle ne diffère de l'adrénaline que par le remplacement de la fonction alcool par une fonction cétone, d'où son nom : adrénalone; c'est une aminocétone phénolique, tandis que l'adrénaline est l'aminocool phénolique correspondant. Comme pour l'adrénaline, sa fonction aminée est secondaire, d'où le nom d'adrénalone secondaire que nous avons employé sur nos tracés pour distinguer l'adrénalone d'une autre substance qui a fait l'objet d'études comparatives et qui est l'adrénalone quaternaire, c'est-à-dire le dérivé de substitution méthylée à l'azote de l'adrénalone secondaire.



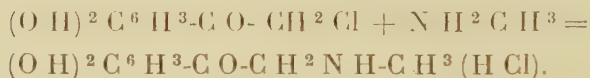
Adrénaline



Adrénalone (secondaire).

L'adrénalone est le produit intermédiaire de la préparation de l'adrénaline synthétique. On l'obtient par action

de la monométhylamine sur la chloracétylpyrocatéchine (Stolz).



La base libre est insoluble ou presque insoluble dans la plupart des solvants. Elle forme des cristaux microscopiques qui se colorent vers 200° et se décomposent vers 230°.

Le chlorhydrate, que nous avons utilisé pour nos recherches, est un sel qui cristallise en prismes incolores ou en paillettes et qui se décompose vers 240°. Il est soluble dans l'eau et difficilement soluble dans l'alcool froid. La solution aqueuse possède une très légère réaction acide; elle donne avec le perchlorure de fer la réaction verte caractéristique de la pyrocatéchine.

Etude de la toxicité de l'adrénalone et comparaison avec celle de l'adrénaline.

I. -- TOXICITÉ DE L'ADÉNALINE D'APRÈS L'EXAMEN DES TRAVAUX ANTÉRIEURS.

La toxicité de l'adrénalone devant être comparée à celle de l'adrénaline, il est indispensable de rappeler les faits concernant cette dernière base tels qu'on les trouve dans la littérature. La toxicité de l'adrénaline

a été étudiée par de nombreux auteurs; ceux-ci sont arrivés sensiblement aux mêmes résultats pour ce qui concerne la voie sous-cutanée, mais par contre les résultats sont assez différents lorsqu'il s'agit de fixer la toxicité par voie intraveineuse.

1° Toxicité par voie hypodermique.

Par la voie hypodermique on a expérimenté divers animaux; les plus sensibles sont le chien et la souris; viennent ensuite le cobaye et le lapin; la grenouille présente une résistance remarquable, puisque la dose mortelle de cet animal est, d'après Batelli, de 1 gramme par kilo de poids, ce qui est la conséquence de sa respiration cutanée, car elle peut échapper aux causes de la mort adrénalinique par asphyxie chez les mammifères. D'après les expériences de Schultz la dose mortelle pour la souris est de 0 gr. 008 par kilo. Alderhalden et Slavu qui ont injecté un grand nombre de souris sont arrivés au même chiffre. Pour A. Marie la dose sub létale pour une souris, c'est-à-dire la dose tolérée limite est 0 gr. 007 par kilo, ce qui confirme le résultat ci-dessus.

Abderhalden et Slavu ont constaté que l'adrénaline gauche est plus toxique que la droite et qu'une souris ayant reçu des doses croissantes de cette dernière peut supporter une dose plus considérable d'adrénaline gauche; ils citent comme exemple une souris qui, accoutumée à l'adrénaline droite, a survécu après une injection de

0 gr. 0011 d'adrénaline gauche, c'est-à-dire après l'administration d'une dose plus de 20 fois supérieure à la dose minima mortelle.

Le tableau suivant montre les résultats obtenus par les divers auteurs sur les différents animaux.

Toxicité par voie hypodermique en grammes par kilo d'animal.

Chien		0 gr. 006	(Amberg).
Souris		0 gr. 008	(Abderhalden, Schultz).
Cobaye		0 gr. 01	(Battelli, Baylac).
Lapin		0 gr. 01 à 0 gr. 02	(Battelli, Baylac, Paton).
Grenouille	...	1 gr. 000	(Battelli).

2^o Toxicité par voie intraveineuse.

L'adrénaline est une substance très toxique par la voie intraveineuse, puisqu'il suffit d'après Battelli de 0 gr. 0002 par kilo pour tuer un lapin. Cependant les résultats obtenus par les divers auteurs ne sont pas toujours concordants. Etant donnée l'altération facile de l'adrénaline, il est probable que les chiffres élevés de divers expérimentateurs doivent être attribués à une oxydation de leur substance qui entraîne une diminution d'action physiologique et de toxicité. Nous ne prendrons donc, pour l'étude comparative, que les chiffres moyens tels les montre le tableau suivant :

Toxicité par voie intraveineuse en gr. par kilo d'animal

Lapin	0 gr. 00025 à 0 gr. 00030	Launoy.
—	0 gr. 00020 (veine jugulaire)	Battelli.
—	0 gr. 00060 (veine fémorale)	—
Cobaye	0 gr. 00020	Battelli.
Chien	0 gr. 00010 à 0 gr. 00020	Lesage.
Chat.....	0 gr. 00050 à 0 gr. 00080	Lesage.

Il en résulte que chez le lapin, l'adrénaline est environ 40 fois plus toxique par la voie intraveineuse que par la voie sous-cutanée. Pour la cobaye ce rapport est de 50. Cet écart est plus grand que ceux fournis par les autres poisons, où ils ne sont que rarement supérieurs à 10. Cela tient certainement à ce que par voie intraveineuse l'adrénaline agit immédiatement, sans subir une destruction importante, tandis que par voie sous-cutanée, elle est en partie oxydée par les tissus avant de passer dans la circulation.

Nous signalerons encore (voir le tableau ci-dessus) que Battelli a constaté que les effets sont plus ou moins violents suivant que la substance est introduite dans l'organisme par la veine jugulaire ou la veine fémorale. Ainsi pour tuer un lapin, il faut une dose environ 3 fois plus forte dans la veine fémorale que dans la veine jugulaire.

II. — TOXICITE DE L'ADRENALONE.

1^o *Toxicité par voie hypodermique*

Pour l'étude de la toxicité de l'adrénalone par voie sous-cutanée nous avons choisi la souris blanche qui est, comme nous venons de le voir, un animal très sensible à l'adrénaline. Cet animal est également sensible à l'adrénalone, mais dans des proportions beaucoup moindres. Nous avons pratiqué les injections sous la peau de la région dorsale postérieure. Les souris injectées avec des doses mortelles présentent presque aussitôt après l'injection de l'excitation et de l'inquiétude qui cèdent rapidement la place à une torpeur plus ou moins profonde. Les souris restent alors sur place immobiles et indolentes assises en forme de boule, le poil hérissé. Puis on note une respiration renforcée; de l'exophtalmie et de la cyanose. La sécrétion salivaire augmentée est visible au museau qui devient mouillé. La sécrétion des urines semble être augmentée également. Vers la fin abaissement de la température du corps, tremblement, apparition fréquente d'un disque opalescent dans l'un ou l'autre œil ou dans les deux, qui semblent être atteints de cataracte. Plus tard ralentissement de la respiration, pas de paralysie. Enfin survient la mort. Les souris qui n'avaient reçu qu'une dose toxique faible présentaient les phénomènes ci-dessus atténués et se remettaient au bout d'un ou deux jours. Par contre après

des doses très fortes, on voit souvent apparaître des convulsions et la mort survient rapidement après quelques minutes.

Nous allons donner ci-dessous quelques résultats de nos expériences.

Poids des souris	Quantité absolue d'adrénaline injectée	Quantité injectée par kgr	Résultats
21 gr. ..	0 gr. ,016	0 gr. ,76	malade; survie.
21 gr. ..	0 gr. ,023	1 gr. ,09	» »
16 gr. ..	0 gr. ,020	1 gr. ,25	» »
14 gr. ..	0 gr. ,020	1 gr. ,43	» »
22 gr. ..	0 gr. ,034	1 gr. ,55	» »
21 gr. ..	0 gr. ,033	1 gr. ,57	» »
21 gr. ..	0 gr. ,0332	1 gr. ,58	» »
21 gr. ..	0 gr. ,0334	1 gr. ,59	» »
22 gr. ..	0 gr. ,0352	1 gr. ,60	» »
14 gr. ..	0 gr. ,0225	1 gr. ,61	morte après 25 heures.
26 gr. ..	0 gr. ,040	1 gr. ,62	» » 1 heure.
21 gr. ..	0 gr. ,0344	1 gr. ,64	trouvée morte après 16 h.
24 gr. ..	0 gr. ,040	1 gr. ,66	» » 25 h.
16 gr. ..	0 gr. ,030	1 gr. ,87	» » 39 h.
23 gr. ..	0 gr. ,050	2 gr. ,17	» » 1 h. 25.
17 gr. ..	0 gr. ,050	2 gr. ,94	» » 13 min.
21 gr. ..	0 gr. ,10	4 gr. ,70	» » 7 min.

De toutes nos expériences dont nous ne rapportons ici que quelques-unes, nous pouvons conclure que la dose mortelle pour les souris, en injection sous-cutanée, est au voisinage de 1 gr. 61 par kilo, car nous n'avons jamais observé de survie après injection d'une plus forte dose. Deux souris cependant sont mortes avec des doses bien inférieures à 1 gr. 61. Il s'agissait dans les deux cas

de vieilles souris. L'une pesant 23 gr., qui n'avait reçu que que 0 gr. 565 d'adrénalone par kilo, a été trouvée morte le surlendemain matin, l'autre avec un poids de 24 gr. et 1 gr. 25 d'adrénalone par kilo, a été trouvée morte le lendemain matin.

2° Toxicité par voie intracéneuse.

Nos expériences ont été faites sur le lapin; l'injection a eu lieu dans la veine marginale de l'oreille. Dans les cas de mort que nous avons observés, les animaux injectés présentent aussitôt après l'injection de l'inquiétude, parfois de l'agitation, puis ils restent affaissés, avec de l'exophtalmie, et ils tombent sur le côté; parfois on note des phénomènes de propulsion et des convulsions. Enfin à la période terminale, ils manifestent tous les symptômes de l'œdème aigu du poumon avec la salivation rosée comme après l'injection d'une dose mortelle d'adrénaline. Dans les cas où la dose n'est pas mortelle, les animaux présentent en général peu de symptômes, ils restent affaissés pendant un certain temps; il y a de l'exophtalmie, souvent de la mydriase, de la vasoconstriction périphérique bien visible aux oreilles qui deviennent froides et blanchissent au point que par transparence on ne distingue presque plus les vaisseaux très visibles avant l'injection. L'action du cœur est fortement renforcée, la pression artérielle élevée. L'animal se remet peu à peu et le lendemain, il est à peu près revenu à l'état normal, sinon que l'on constate une légère perte de poids.

Nous allons citer les expériences les plus démonstratives :

Poids des lapins en kgr.	Quantité absolue d'adrénalone injectée	Quantité injectée par kg.	Résultats —
2,020	0,05	0 ^{gr} ,025	malade; survie.
2,129	0,06	0 » ,028	» »
1,449	0,043	0 » ,029	» »
1,877	0,06	0 » ,319	mort après qqs. minutes
2,430	0,08	0 » ,032	» »
3,120	0,15	0 » 048	» »

De ces chiffres il résulte que la dose mortelle d'adrénalone pour le lapin, en injection intraveineuse, se trouve aux environs de 0 gr. 031 par kilogramme.

III. — COMPARAISON DES DEUX TOXICITES.

En comparant les résultats obtenus avec l'adrénalone et ceux obtenus avec l'adrénaline, nous pouvons conclure que la première est environ 200 fois moins toxique que cette dernière, en injection sous-cutanée.

En ce qui concerne la voie intraveineuse, nous voyons que l'adrénalone est environ 124 fois moins toxique que l'adrénaline, si nous prenons le chiffre moyen de 0 gr. 0002 pour cette dernière.

Action de l'Adrénalone

ACTION DE L'ADRENALONE SUR L'APPAREIL CARDIOVASCULAIRE.

Nos expériences concernant l'action de notre base ont été effectuées sur le chien. Les animaux ont été chloralosés à raison de 0 gr. 11 par kilo. L'injection de chloralose en solution au 1/100 préparée extemporanément a été faite dans la veine saphène au moyen d'une canule placée à demeure et par laquelle nous avons, au cours de l'expérience, injecté la substance à essayer. Une autre canule placée dans la carotide droite est mise en communication avec le manomètre enregistreur.

Nous avons en outre enregistré, avec l'oncographe, les variations du volume du rein de façon à y vérifier l'action vasomotrice. Dans un grand nombre d'expériences nous avons en plus enregistré les mouvements respiratoires à l'aide du pneumographe de Marey, afin de pouvoir observer l'influence exercée par les diverses substances sur la respiration.

Dans nos essais concernant l'action de l'adrénalone sur l'appareil cardiovasculaire, deux cas sont à envi-

sager, suivant que l'animal a été ou non atropinisé. Pour les études de comparaison entre les adrénalones d'une part, et, d'autre part, entre celles-ci et l'adrénaline, nous avons utilisé le chien atropinisé, parce que c'est seulement dans ces conditions que les tracés sont nettement comparables. Mais nous avons effectué aussi, pour différentes raisons, des expériences sur l'animal non atropinisé, afin d'étudier comparativement l'action et de prouver que qualitativement, les effets de l'adrénalone sont les mêmes que ceux de l'adrénaline.

1^o Action de l'adrénalone sur le chien non atropinisé.

Description des effets. Du côté de l'appareil cardiovasculaire, presque aussitôt après l'injection et simultanément on constate :

- a) un ralentissement très net du rythme cardiaque,
- b) de grandes pulsations d'une amplitude considérable,
- c) une élévation rapide de la pression artérielle,
- d) une diminution brusque du volume du rein en même temps que forte diminution de l'amplitude des pulsations rénales. Ces phénomènes atteignent rapidement leur maximum, puis ils persistent pendant de longues minutes. Du côté de la respiration on observe une courte période d'apnée alternant avec des mouvements respiratoires intenses et suivie par une respiration beaucoup

plus ample qu'avant l'injection. La vasoconstriction rénale est plus intense que ne le montre le tracé (fig. 1, voir page suivante).

Le tracé rénal se marque en effet par une ligne droite; cela tient à ce que le style enregistreur avait atteint l'extrémité de sa course, mais il est évident que la vasoconstriction rénale a dû être encore beaucoup plus intense. Cet effet ne se maintient cependant que durant un temps très court; il fait bientôt place à une dilatation rénale très importante et durable avec de fortes pulsations rénales, comme on le voit sur le tracé. Après une durée d'environ 15 minutes tous ces phénomènes rétrocedent lentement : rein, cœur et pression reviennent à l'état normal.

Conclusion. L'adrénalone possède, comme l'adrénaline, un pouvoir vasoconstricteur intense qui provoque une élévation très forte de la pression artérielle. Elle est, ainsi que nous allons le voir plus loin, un excitant du sympathique comme l'adrénaline. Si elle ralentit le cœur, c'est parce qu'elle stimule, soit directement, soit indirectement, les centres du vague, car en effet, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, ce ralentissement ne se produit plus après atropinisation ou section des vagues.

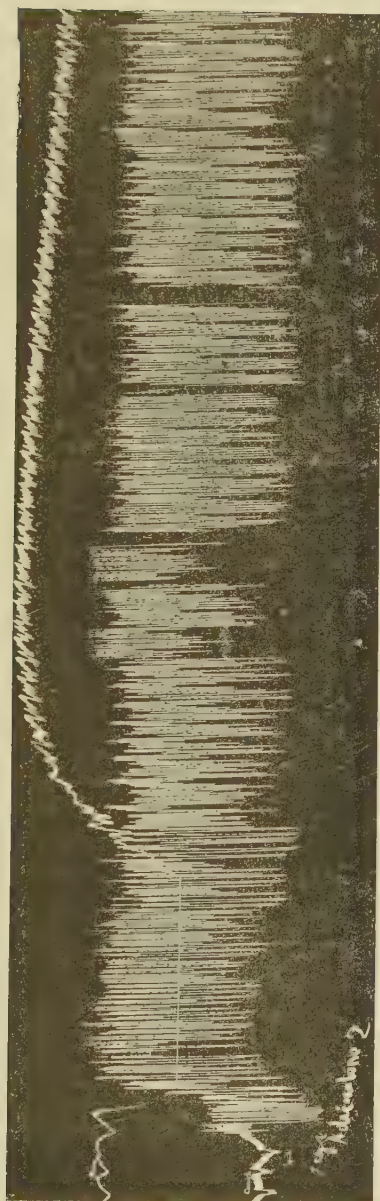


FIG. 1. — Action de l'adrénaline sur la pression artérielle et le rein chez le chien non atropinisé.

Chien, 9 kilogrammes, chloralosé.

En H injection intraveineuse de 1 cgr, d'adrénaline.

2^o Action de l'adrénalone sur le chien atropinisé.

Nos essais ont été également effectués sur le chien chloralosé, puis atropinisé par voie intraveineuse à la dose d'un demi à un milligramme par kilo. Le changement de l'effet de l'adrénalone après atropinisation est très caractéristique. Il est d'ailleurs absolument identique à celui obtenu par l'adrénaline dans les mêmes conditions. La figure II qui reproduit un tracé d'adrénalone après atropinisation montre très nettement la différence si caractéristique avec le tracé de la figure I.

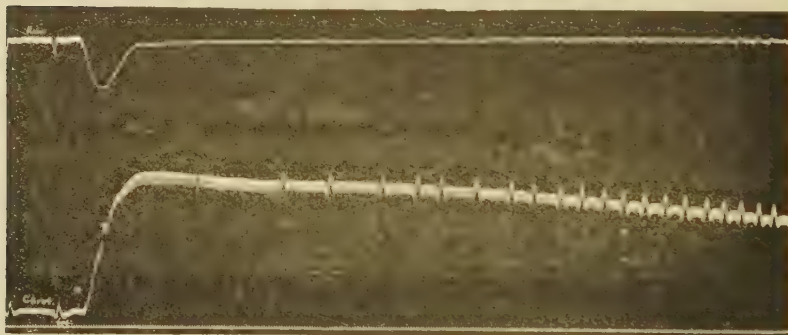


FIG. II. — Action de l'adrénalone sur la pression artérielle et sur le rein chez le chien atropinisé. En H injection intraveineuse de 1 cgr.

Presqu'aussitôt après l'injection, la pression artérielle s'élève brusquement, elle atteint pour une même dose chez le même animal une élévation plus marquée qu'avant l'atropinisation. Du côté du cœur, pas de ralentissement mais au contraire accélération très visible.

D'autre part, l'amplitude des pulsations ne s'accroît pas si considérablement. Elle n'atteint que le double ou le triple de l'amplitude, existant avant l'injection.

L'action du cœur, par contre, reste régulière. Les tracés deviennent en conséquence beaucoup plus réguliers et comparables. L'action vasoconstrictive rénale est très nette dans la figure II. On y observe la diminution brusque de l'amplitude des pulsations rénales avec diminution rapide du volume du rein. Ce dernier revient assez vite à la normale, mais le rein conserve encore longtemps une vasoconstriction très marquée, caractérisée par les très petites pulsations visibles au tracé. Les pulsations rénales ne reprennent leur amplitude normale que lentement et après un temps très long.

La vasodilatation rénale que nous avons vue sur la figure I ne se rencontre pas d'une façon constante sur les courbes. Bien souvent il n'y a que de la vasoconstriction, cela surtout sur les tracés après atropinisation, tandis que sur les tracés avant l'atropinisation la vasodilatation survenant après la vasoconstriction ne fait presque jamais défaut. Nous l'avons en effet observée très nettement sur le chien qui, ultérieurement et après atropinisation, nous a donné le tracé de la figure II.

Le tracé montre dans le cas de dilatation rénale des pulsations rénales beaucoup plus fortes qu'à l'état normal, ce qui nous fait conclure à une dilatation rénale passive. Nous comprenons que la vasodilatation rénale est beaucoup plus fréquente chez l'animal non atropinisé, car les grandes amplitudes de la courbe carotidienne

avec leurs changements de pression rapides et se succédant toujours, en union avec l'hypertension, peuvent plus facilement forcer la résistance des vaisseaux rénaux que l'hypertension simple. Nous avons observé quelques exceptions qui pour de très faibles doses d'adrénalone, incapables de faire élever la pression artérielle, montraient d'abord après l'injection une vasoconstriction rénale intense, puis une vasodilatation rénale très marquée avec des pulsations à peu près égales aux normales. Il est difficile d'amdeltre dans ces cas une surpression.

Chez le chien dont les nerfs vagues ont été sectionnés, nous avons constaté les mêmes phénomènes cardiovasculaires que chez le chien atropinisé. Dans les deux cas les nerfs vagues ne fonctionnent plus comme modérateurs cardiaques. L'effet hypertenseur n'est donc plus influencé par l'action stimulante exercée sur les centres du vague.

II. — ETUDE COMPARATIVE DE L'ACTION CARDIOVASCULAIRE DE L'ADRENALONE ET DE L'ADRENALINE.

De toutes les actions déterminées par l'adrénalone ainsi que l'adrénaline celle produite sur la pression artérielle se prête le mieux pour l'étude comparative de ces deux corps.

Aussi la méthode de l'examen des effets produits par les diverses substances sur la pression artérielle a-t-elle toujours été employée par les auteurs pour l'étude des diverses adrénalines.

1° Critique des méthodes et description de la technique employée.

Cushny avait employé des solutions de titres progressivement croissants ou décroissants et il a constaté la proportionnalité des variations successives de la pression. De plus, au lieu de s'attacher, comme l'avait fait Biberfeld, à rechercher les plus faibles doses capables de produire une variation appréciable (doses liminaires), cet auteur a cherché, par superposition des tracés, à déterminer les doses capables de produire sensiblement les mêmes effets. C'est ainsi qu'il a pu conclure que l'adrénaline racémique est deux fois plus faible que l'adrénaline naturelle, alors que Biberfeld concluait leur identité.

Cushny opère sur le chien anesthésié à la paralaldéhydormorphine après section des nerfs vagues et respiration artificielle. Si les tracés obtenus dans ces conditions sont suffisants, ils ne sont pourtant pas toujours rigoureusement comparables. Aussi Barger et Dale ont-ils été amenés à rechercher une autre technique qui leur permet d'avoir un matériel moins sensible vis-à-vis de certaines réactions secondaires perturbatrices. Dans leurs travaux sur les bases à action adrénalinique (mimétosympathique) ils ont employé le chat décapité, préparé d'après Sherrington.

M. Tiffeneau, au cours de ses recherches sur les bases de la série adrénalinique a été amené à employer un matériel expérimental beaucoup plus simple.

La méthode de Barger et Dale, si précieuse soit-elle, présente en effet quelques inconvénients qui peuvent, dans certains cas, influencer les résultats obtenus. La réussite de la méthode est toujours un peu délicate. De plus le taux de la pression sanguine y est toujours abaissé d'une façon irrégulière et anormale.

M. Tiffeneau a pu constater, qu'il suffit d'atropiniser le chien chloralosé pour obtenir, avec les diverses adrénalines, des tracés qui présentent tous sensiblement la même allure et dont la comparaison par superposition est des plus probantes. En ce qui concerne la valeur de cette méthode et son degré de sensibilité il a établi les divers points suivants :

1^o Constance des effets produits par la même dose d'une adrénaline aux divers périodes d'une même expérience.

2^o Proportionnalité des effets réalisés avec des doses tantôt croissantes, tantôt décroissantes.

3^o Constance relative de la proportionnalité de ces effets.

Pour l'étude comparative de l'activité de l'adrénaline nous avons employé la technique de M. Tiffeneau, et nous avons eu soin de comparer toujours, par superposition, les effets obtenus au cours d'une expérience effectuée sur le même animal. Encore faut-il noter, que après un certain laps de temps, l'animal peut réagir moins régulièrement. Ceci, d'ailleurs, n'est pas une particularité de cette technique. Les auteurs qui ont travaillé d'après d'autres méthodes, notamment Barger et Dale,

ont insisté sur ce point. Toutes nos injections ont été faites de la même manière. Le volume des différentes doses a été égalisé par l'addition d'une petite quantité d'une solution de Na Cl isotonique. Nous avons toujours eu soin d'éviter le moindre changement au cours d'une expérience, d'éviter surtout le refroidissement de l'animal et de veiller à ce que les conditions extérieures restent toujours les mêmes.

Il suffit d'ailleurs, pour se rendre compte de la régularité et de l'identité de la réaction de l'animal, d'injecter de temps en temps une dose étalon.

2° Rapports des effets de doses égales et différentes d'adrénalone.

Avant d'aborder l'étude comparative de l'adrénalone et de l'adrénaline nous avons à établir les rapports entre les effets produits par des doses différentes d'adrénalone.

En comparant et en supersosant les différentes courbes d'une même expérience nous avons constaté. :

1° qu'aux mêmes doses d'adrénalone correspondent toujours les mêmes effets.

2° qu'à des doses croissantes ou décroissantes correspondent des effets proportionnellement croissants ou décroissants.

Nous avons donc pu établir les mêmes rapports pour l'adrénalone que nous connaissons depuis les expériences de Hunt pour l'adrénaline.

Notons cependant qu'il est indispensable pour l'étude

de l'adrénalone d'attendre beaucoup plus longtemps (au moins 20 minutes) avant l'injection de la dose suivante, si l'on veut avoir l'effet des doses rigoureusement exact et éviter des actions cumulatives qui pourraient se produire; cela tient à ce que l'action de l'adrénalone est beaucoup plus durable que celle de l'adrénaline.

3° Comparaison de l'action hypertensive de l'adrénalone et de l'adrénaline.

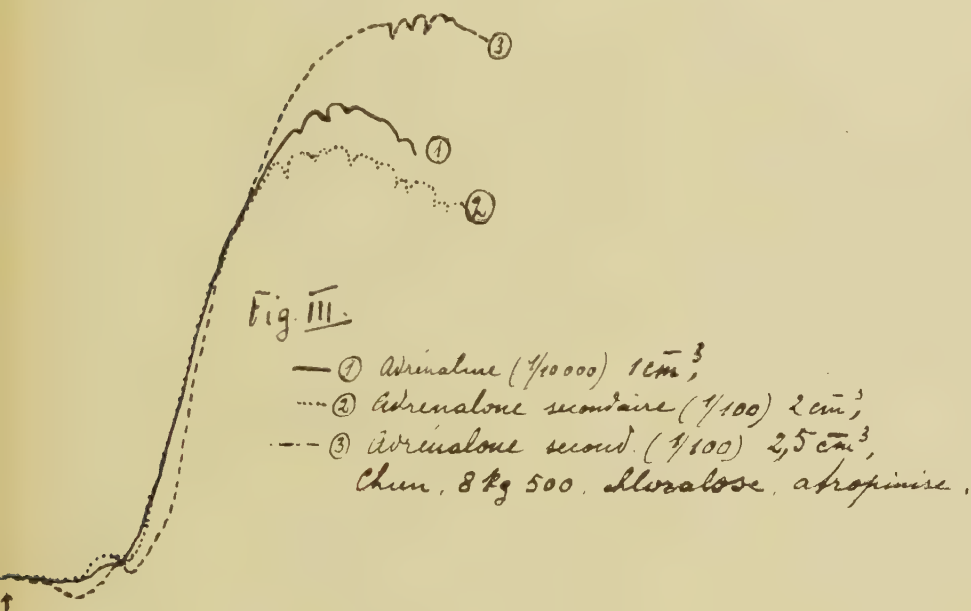
a) Intensité des effets hypertenseurs.

Cette étude comparative a été déjà entreprise par Barger et Dale qui, comme nous le rappellerons plus loin, ne sont pas arrivés à des chiffres définitifs.

Dans les nombreux essais que nous avons faits à ce sujet sur une dizaine de chiens, nous avons effectué les comparaisons en intercalant les doses d'adrénalone à évaluer entre deux doses identiques d'adrénaline et inversement, nous avons superposé les tracés et trouvé ainsi que l'adrénaline est beaucoup plus forte que l'adrénalone.

Il résulte de tous nos tracés que l'action de 0 mgr. 01 d'adrénaline est toujours plus forte que 1 mgr. 5 et plus faible que 3 mgr. 0 d'adrénalone. Dans 3 cas 0 mgr. 01 d'adrénaline se sont montrés égaux à 2 mgr. 0 d'adrénalone. Dans tout le reste de nos essais faits sur 6 autres chiens 0. mgr. 01 d'adrénaline étaient un peu plus forts que 2 mgr. 0 d'adrénalone, mais toujours inférieurs à 3 mgr. 0 et 2 mgr. 5 d'adrénalone.

Parmi les expériences dont les résultats sont tout à fait concordants, nous ne choisissons que 2 tracés ne pouvant les reproduire tous :



La figure III qui est un décalque de 3 tracés de pression artérielle obtenus chez un de ces chiens chloralosés et atropinisés montre très nettement le rapport de l'activité des deux substances.

La superposition des 3 tracés nous fait voir que la dose de 1 cm^3 d'adrénaline au $1/10.000$ est comprise entre 2 cm^3 d'adrénalone au $1/100$ et $2,5\text{ cm}^3$ d'adrénalone. C'est à dire $0\text{ mgr. }10$ d'adrénaline est supérieur à 20 mgr. et inférieur à 25 mgr. d'adrénalone, mais elle se rapproche plus de 20 mgr. d'adrénalone.

En poussant nos essais plus loin, nous avons pu rapprocher davantage les limites, et nous sommes arrivés, en employant des solutions plus diluées à établir que 0mgr.01 d'adrénaline est un peu plus fort que 2 mgr., mais plus faible que 2 mgr. 20 d'adrénalone. La figure IV montre bien ce rapport.



Chim, 7 kg 500, chloralose, atropinisé

Nous n'avons reproduit dans cette figure que 3 tracés de pression artérielle sur huit injections dont les effets, comparés par superposition, ont tous été identiques. 0mgr. 01 d'adrénaline compris entre les 2 tracés d'adrénalone est supérieur à 2 mgr., mais inférieur à 2 mgr. 20 d'adrénalone.

Ainsi l'adrénaline en injection intraveineuse est, en ce qui concerne l'action vasoconstrictive, 200 à 220 fois plus active que l'adrénalone. Si l'on chiffre par 100 l'activité de l'adrénaline, celle de l'adrénalone sera de 0,45 à 0,5.

Dans leurs expériences sur les amines, Barger et Dale ne sont pas arrivés à établir un chiffre exact de la valeur de l'activité de l'adrénalone. Ils disent simplement qu'elle est plus active que le dérivé propylé $(\text{OH})^2 \text{C}^6 \text{H}^3 - \text{CO} - \text{CH}^2 \text{NH} - \text{C}^3 \text{H}^7$ qu'ils évaluent à 0,25, l'adrénaline étant faite égale à 50, mais moins active que le dérivé éthylé $(\text{OH})^2 \text{C}^6 \text{H}^8 \text{CO} \text{CH}^2 \text{NH} \text{C}^2 \text{H}^5$ qu'ils évaluent à 2,25 et la Noradrénalone $(\text{OH})^2 \text{C}^6 \text{H}^3 - \text{CO} - \text{CH}^2 \text{NH}^2$ qu'ils évaluent à 1,5. Si l'on fait l'adrénaline égale à 100, l'adrénalone serait donc comprise, d'après eux, en ce qui concerne son activité vasoconstrictive, entre les chiffres 0,5 et 3,0.

Cette détermination nous semble très peu précise d'autant plus qu'il est, comme nous venons de le voir assez facile, d'établir le rapport exact par des expériences répétées qui d'ailleurs donnent, si elles sont faites toujours dans les mêmes conditions, des chiffres identiques.

b) Durée des effets hypertenseurs.

En étudiant comparativement la forme des courbes d'adrénaline et d'adrénalone (voir les figures ci-dessus et les suivantes), nous voyons que s'il y a pour des doses

correspondantes identité des effets au point de vue de l'élévation de la pression artérielle et s'il y a parfaite ressemblance des courbes au début, il y a par contre une grande différence entre la marche des courbes et la durée de l'action des deux substances. En effet l'adrénalone produit une action beaucoup plus durable, plus prolongée que l'adrénaline. Tandis que la courbe de la dose correspondante d'adrénaline, une fois arrivée à son sommet, redescend assez rapidement à la normale (voir figure VI) celle de l'adrénalone forme, une fois arrivée au sommet, un plateau qui se prolonge et qui fait dans la suite une chute très lente pour ne revenir à la normale qu'après un temps environ 6 à 8 fois plus long.

Ce fait frappant qui jusqu'à présent n'a pas encore été signalé, se répète avec tous ces caractères après chaque injection.

En donnant des doses fortes d'adrénalone nous avons remarqué à côté d'une élévation plus forte de la pression artérielle une durée de l'action encore plus longue.

Les figures V et VI illustrent d'ailleurs très bien ce que nous venons de dire. Les deux tracés proviennent de deux injections faites, l'une après l'autre, au même chien. Il s'agit d'un chien de 7 kg. 500, chloralosé, atropinisé qui a reçu 8 injections, toutes d'ailleurs absolument concordantes quant à leurs effets. La superposition des tracés d'adrénaline et d'adrénalone nous y montre que l'action hypertensive de 0 mgr. 01 d'adrénaline est plus forte que 2 mgr. d'adrénalone, mais un peu plus faible que 2 mgr. 20 d'adrénalone. Or l'injection de

2 mgr. d'adrénalone donne la courbe prolongée de la figure V, tandis que l'adrénaline à la dose un peu plus forte de 0 mgr. 01 ne donne que l'action si fugace, illustrée par la figure VI. Nous verrons d'ailleurs encore plus tard des preuves de la durée beaucoup plus longue de l'action de l'adrénalone.

c) Effets des petites doses.

Barger et Dale ont signalé une particularité de l'action de l'adrénalone caractérisée par une élévation d'abord brusque, puis ralentie au commencement de la courbe de l'adrénalone. Nous n'avons constaté que très rarement cette particularité et nos observations s'accordent parfaitement, quant à la forme du début de la courbe, avec la description de Lœwi et Meyer dans leur travail sur les composés synthétiques de la série de l'adrénaline. Nous avons pu voir que ce n'est pas une particularité de l'adrénalone, puisque nous l'avons vu aussi, dans quelques cas, pour l'adrénaline dans les mêmes conditions.

Pour les petites doses d'adrénalone on obtient quelquefois au début après l'injection, au lieu d'une ascension brusque de la pression artérielle, une légère chute qui revient assez rapidement à la normale, ne dépasse pas celle-ci, ou est suivie d'une légère et lente élévation au-dessus de la normale, proportionnelle à la dose employée. On connaît ce phénomène pour l'adrénaline et nous avons pu l'observer également après injection de faibles doses de cette base.

Quant à l'explication de ce phénomène nous sommes moins renseignés. On admet en général une légère vasodilatation produite par de petites quantités d'adrénaline, tandis que la vasoconstriction serait produite seulement par de plus fortes doses.

Il est cependant plus probable qu'il ne s'agit pas de vasodilatation, mais tout simplement d'une autre distribution de la masse du sang, provoquée par la contraction brusque des petites artérioles qui chassent le sang brusquement dans la voie veineuse. Il y aurait ainsi pour un moment trop de sang dans les veines et manque dans le système artériel qui, lui-même, n'est pas assez contracté, dans ses parties périphériques, pour compenser ce manque et donner en plus une hypertension. Encore faut-il tenir compte des échanges aqueux entre capillaires et tissus au moment de la contraction qui y jouent certainement un rôle appréciable.

Il paraît plus logique d'admettre que les petites doses produisent, elles aussi et dès le début, de la vasoconstriction et non de la vasodilatation comme le montrent les observations comparatives que nous avons pu faire sur la pression artérielle et le rein. Tandis que la pression fait au début une légère baisse pour revenir après à la normale et la dépasser un peu dans la suite, le rein qui, à l'état normal, est un organe très sensible à l'adrénaline, fait immédiatement après l'injection une diminution de son volume brusque et intense avec diminution de l'amplitude de ses pulsations; ces deux phénomènes persistent au delà du rétablissement de la pression arté-

rielle normale et ne diminuent que lentement. Cela prouve bien l'existence d'une vasoconstriction dans la périphérie.

Il est intéressant de signaler qu'on a trouvé une chute de la pression artérielle semblable après légère compression de la glande surrénale (Popielski) et après excitation des nerfs splanchniques. Asher croit que cette baisse de la pression artérielle est causée par une action réflexe du centre vasomoteur dans le bulbe. Mais cette hypothèse ne peut pas être admise, puisque Asher lui-même a opéré après anesthésie à l'uréthane qui exclut, d'après Popielski, l'excitabilité réflexe des centres. D'autre part, Popielski a pu provoquer une pareille chute de la pression artérielle sans anesthésie générale après section de la moelle au-dessous du bulbe par l'excitation du nerf sympathique dans le thorax.

Conclusion. — En résumé, il ressort des diverses expériences faites pour l'étude comparative de l'adrénalone et de l'adrénaline qu'en ce qui concerne l'intensité de leur action hypertensive, l'adrénaline est 200 à 220 fois plus active que l'adrénalone ou si l'on fait l'activité vasoconstrictive de l'adrénaline égale à 100, l'activité de l'adrénalone sera comprise entre les chiffres 0, 45 à 0, 50.

En ce qui concerne les modalités de cette action, l'adrénaline ne produit qu'un effet très fugace, tandis que l'adrénalone détermine à dose correspondante un effet beaucoup plus durable, à peu près 6 à 8 fois plus

prolongé que celui causé par la dose équivalente d'adrénaline.

III. — ACTION DE L'ADRÉNALONE SUR LA RESPIRATION ET COMPARAISON DE CETTE ACTION AVEC CELLE DE L'ADRÉNALINE.

La plus longue durée de l'action de l'adrénalone n'est pas la seule différence de l'adrénaline. En effet, en pour-

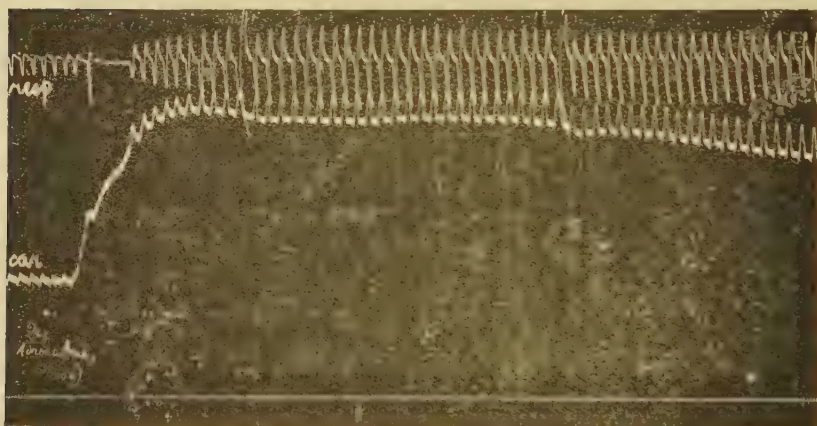


FIG. V. — Chien, 7 kg, 500 chloralosé, atropinisé.
En X injection i-v. de 2cm³ d'adrénalone au 1/1000 (2 mgr.)
Pression carotidienne, respiration.

suivant l'étude des effets de cette base on voit encore d'autres particularités. Ainsi l'action de l'adrénalone sur la respiration, contrairement à l'opinion de Lœwi et Meyer, n'est pas absolument identique à celle produite par l'adrénaline.

Nous observons après l'injection de cette dernière (voir fig. VI) au moment de l'élévation de la pression artérielle, de grands arrêts respiratoires alternant avec de grands mouvements respiratoires et suivis de res-

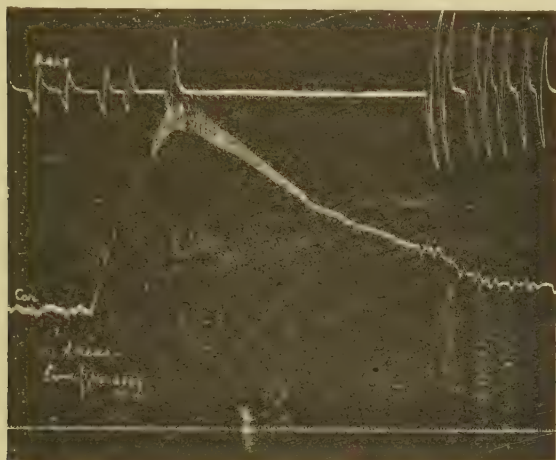


FIG. VI. — Le même chien que celui de la fig. V
(chloralosé, atropinisé).

En injection de 1 cm³ d'adrénaline au 1/100.000 (0 mgr, 01).
Pression carotidienne, respiration.

pirations profondes et accélérées. L'adrénaline à dose correspondante ne donne pas de si longs, mais seulement de très courts arrêts respiratoires (fig. V), après quoi la respiration devient de plus en plus intense et le reste ainsi pendant longtemps avec des mouvements respiratoires profonds et réguliers sans augmentation ou diminution de la vitesse de la respiration. Les figures V et VI nous montrent cette différence très nettement. Quelquefois (fig. VII) nous n'observons après injection

d'adrénalone pas d'arrêt du tout, mais seulement pendant quelques secondes un petit ralentissement des mouvements respiratoires qui sont en même temps plus petits, pour devenir après, en se rapprochant de nouveau, de plus en plus grands et le rester ainsi pendant longtemps. Ce changement de la respiration se produit déjà

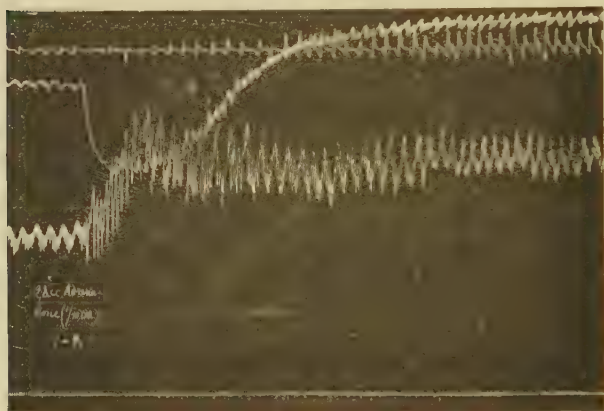


FIG. VII. — Chien 9 kg, chloralosé, non atropinisé.
En X injection intraveineuse de 2,8 cm³ d'adrénalone au 1/1000
(2 mgr 8). En haut respiration, en bas pression artérielle,
au milieu volume du rein.

après de petites doses qui ne suffisent pas pour élever la pression artérielle. Cependant pour arriver, avec l'adrénalone, à de si longs arrêts respiratoires tels que nous les voyons après des doses moyennes d'adrénaline, il faut en employer des doses toxiques. La figure X nous illustre un pareil exemple.

IV. — ACTION DE L'ADRENALONE SUR LES SÉCRÉTIONS
GLANDULAIRES : SALIVAIRE ET PANCRÉATIQUE.

Au cours de nos expériences nous avons eu souvent occasion d'observer, chez nos chiens, une salivation exagérée. Nous connaissons, depuis les travaux de Langley, l'influence de l'adrénaline sur la sécrétion glandulaire. Warchol qui a repris cette question, est arrivé à la conception d'un double point d'action de l'adrénaline sur la glande sous-maxillaire. Il y a pour lui :

1^o Action directe sur le parenchyme glandulaire, parce que l'atropine n'est pas capable d'arrêter cette sécrétion qui se produit aussi après dégénérescence des nerfs sympathiques (Langley).

2^o Action indirecte par excitation des centres nerveux par l'anémie produite par la contraction des petites artérioles.

Nous avons fait deux essais sur l'influence de l'adrénalone sur la sécrétion salivaire et nous avons vu également une augmentation de la sécrétion de la glande sous-maxillaire après injection d'adrénalone.

Plus intéressante nous paraît cependant l'augmentation de la sécrétion pancréatique par l'adrénalone.

Dans une expérience faite sur un chien de 6 kg. 550, nous avons, après avoir pratiqué la fistule pancréatique et introduit la canule dans le canal pancréatique, observé les faits suivants :

Au début sécrétion extrêmement lente. Après injection dans le duodénum de 10 cc. d'une solution 1/10 normale d'acide chlorhydrique forte augmentation de la sécrétion de sorte que l'on observe une goutte toutes les 4 minutes, puis toutes les 5' 50". Puis retour à 1 goutte par 12' à 13' 30". L'injection intraveineuse de 0 gr. 02 d'adrénalone produit maintenant une augmentation notable de la sécrétion pancréatique, puisqu'on observe déjà 1 goutte après 8 minutes 1/2. L'action de l'adrénalone disparaît après 20'. Après ce temps 1 goutte par 15'.

Nous voyons donc que l'adrénalone produit malgré la constriction des petits vaisseaux une augmentation de la sécrétion glandulaire ce qui ne peut être expliqué que par une action directe de l'adrénalone sur le parenchyme glandulaire ou sur les terminaisons périphériques du sympathique.

V.—ÉTUDE DES EFFETS DE L'ADRÉNALONE EN INJECTION SOUS-CUTANÉE ET PAR INGESTION.

Partant de la longue durée de l'action de l'adrénalone en injection intraveineuse nous avons fait des essais avec des injections d'adrénalone sous la peau. La grande oxydabilité de l'adrénaline, sa destruction facile, ne lui permettent pas d'agir longuement. Il semble démontré que l'excrétion par les reins ne joue pas de rôle dans la fugacité de son action, car Czybulski n'a jamais trouvé, même après de fortes doses d'adrénaline, dans les urines

prises à la sonde, une substance capable d'élever la pression artérielle.

L'intervention de ferments n'est pas nécessaire pour la destruction de l'adrénaline; les alcalis du sang et des tissus suffisent seuls. En effet, une solution de 0, 1 p. 100 de soude carbonatée à 40° détruit l'activité de l'adrénaline plus vite que le sérum du cheval ou du bœuf dans les mêmes conditions. Il est donc évident qu'une injection sous-cutanée d'adrénaline ne peut pas produire une grande action sur la circulation, car l'adrénaline qui provoque une forte vasoconstriction sur place, ne passe dans le courant sanguin que très lentement et en petites quantités, faciles à détruire, et elle reste par cela même, très longtemps en contact avec les tissus.

Ritzmann a trouvé que de toute la quantité d'adrénaline injectée sous la peau 6 % seulement sont résorbés et actifs, tandis que 94... sont détruits.

L'adrénaline, d'après les faits observés, semble plus apte à être employée en injection sous-cutanée. Introduite sous la peau chez un animal préparé pour l'enregistrement de la pression artérielle et du volume du rein, elle produit, déjà après quelques minutes, une constriction rénale, une élévation de la pression artérielle et un renforcement des mouvements respiratoires. La figure VIII montre bien les phases successives de l'action.

Pression carotidienne au début: 7,5 à 8,5 cm Hg. A 4 h. 44 injection sous-cutanée de 0 gr. 3 d'adrénaline. Légère chute de la pression artérielle en même temps que diminution du volume du rein et augmentation de l'amplitude

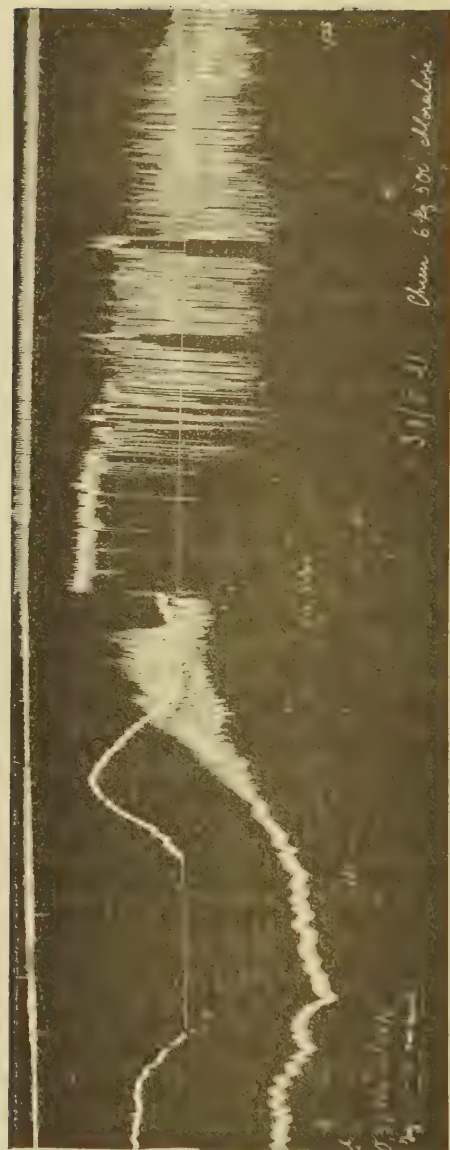


FIG. VIII. — Chien 6 kg, 500, chloralose.
A 4 h. 44 injection sous-cutanée de 0 gr. 30 d'adrénaline. En haut, respiration, en bas pression carotidienne,
au milieu volume du rein.

(Le tracé coupé en deux au moment de la coagulation, a été recollé pour le cliché.)

des mouvements respiratoires. 9' après l'injection, début de l'élévation de la pression artérielle avec augmentation progressive de l'amplitude des pulsations. Le rein montre une dilatation passagère. A 5 h. 02 coagulation dans la canule qui fait la liaison entre la carotide et le manomètre. Après rétablissement de la communication et réduction de la pression du manomètre à 0, on observe à 5 h. 15 une pression artérielle de 29 à 30 cm. Hg, une forte constriction rénale et une respiration renforcée. A 6 h., c'est-à-dire 5/4 d'heure après l'injection l'action est encore très nette, la pression élevée, l'amplitude des pulsations plus grande que normalement.

Chez le même chien nous avons injecté sous la peau 1 mgr. d'adrénaline qui n'a produit aucun effet sur la pression artérielle et le rein. Seule la respiration a été influencée en ce sens qu'après 5 minutes elle a présenté un ralentissement de courte durée (1 minute 1/2), en même temps que les mouvements respiratoires devenaient moins amples, puis elle est devenue plus profonde en reprenant son rythme ordinaire.

La dose beaucoup plus faible de 0 gr. 10 d'adrénaline correspondant à 1/2 mgr. d'adrénaline a déterminé chez le même animal et dans les mêmes conditions, très peu de temps après l'injection, une légère élévation de la pression artérielle, une diminution du volume de rein et un renforcement de la respiration et ces phénomènes persistèrent pendant très longtemps. La figure IX qui illustre cet essai, nous montre ces différentes actions.

Nous avons répété ces expériences sur 2 autres chiens et nous avons toujours eu avec 0 gr. 10 d'adrénalone un effet très net, avec 0 gr. 20 une action très forte d'une durée très longue (1 h. 1/2 et plus) avec forte augmentation de l'amplitude des pulsations cardiaques. Le début de l'élévation de la pression artérielle

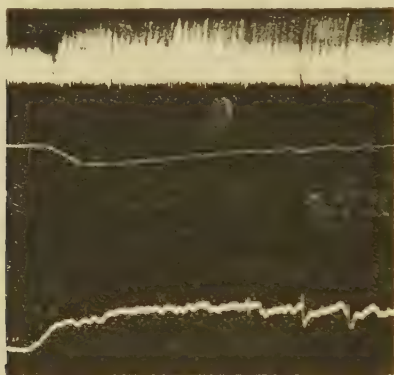


FIG. IX. — Même chien que celui de la fig. VIII.
A 6 h. 45 injection sous-cutanée de
0 gr. 10 d'adrénalone. 2 minutes après
début de l'élévation de la pression art.,
de la vasaconstriction rénale et du
renforcement de la respiration.

se montre toujours dans les 16 premières minutes, quelquefois très tôt. Après atropinisation l'animal présente au lieu d'un ralentissement une accélération cardiaque au moment de l'élévation de la pression artérielle. L'injection sous-cutanée est d'ailleurs bien supportée comme nous avons pu nous en rendre compte chez un chien non chloralosé. La dose de 0 gr. 50 a cependant entraîné dans les jours qui suivirent l'injection une nécrose de la peau de la région injectée. Dans les

heures suivant l'injection sous-cutanée, nous avons constaté la présence dans les urines d'une assez grande quantité de sucre que nous avons d'ailleurs retrouvée le lendemain. Les urines étaient très abondantes et donnaient avec le perchlorure de fer légèrement, mais cependant très nettement, la réaction de Vulpian.

Cette grande activité de l'adrénalone en injection sous-cutanée que nous ne connaissons pas pour l'adrénaline parle bien en faveur d'une grande stabilité de cette substance vis-à-vis de l'action destructive de l'organisme. Sa résistance à la destruction se manifeste aussi quand on introduit l'adrénalone dans l'organisme par la voie buccale. Non seulement elle n'est pas détruite par l'action des ferments digestifs, mais elle semble au contraire plus active puisqu'elle n'y trouve pas, comme c'est le cas en injection sous-cutanée, une barrière de vaisseaux contractés qui lui ferment la porte d'entrée dans la circulation. La figure X nous apporte le tracé d'une expérience faite sur un chien de 7 kg. 800, chloralosé, à qui nous avons, après tubage, introduit dans l'estomac la forte dose de 65 cc. d'une solution d'adrénalone au 1/100 (0 gr. 65). L'infusion a été faite à 2 h. 55. Après 9' nous y voyons le début de l'action. La respiration prend le type de celle que donne ordinairement l'adrénaline, mais que nous n'avons pas observée pour des doses moyennes d'adrénalone.

L'animal très vieux, affaibli par 3 opérations faites sur lui dans les 6 jours qui précédaient cette expérience et présentant des suppurations aux deux jambes, succomba

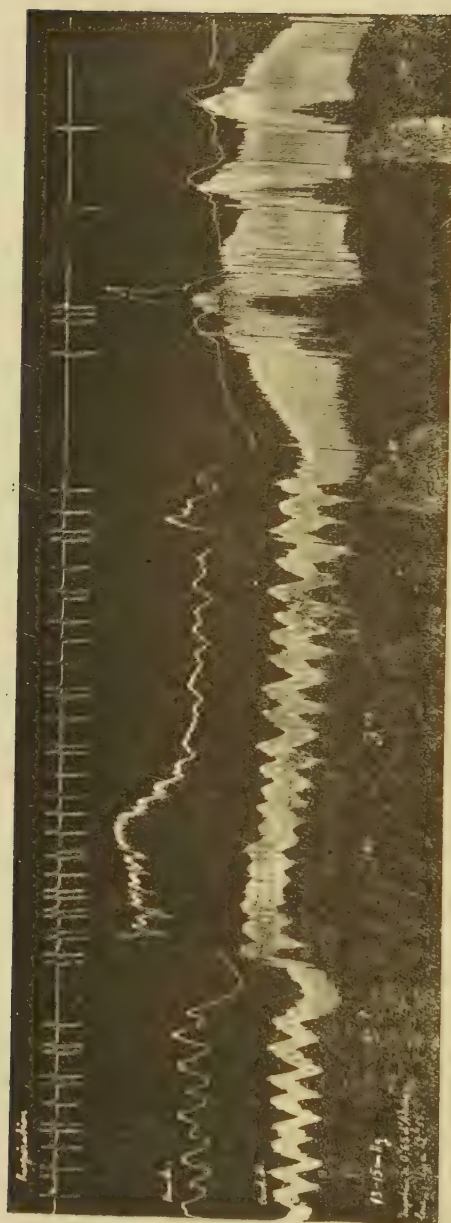


FIG. X. — Action de l'adénaline par la voie stomacale

par arrêt respiratoire à 3 g. 30, c'est-à-dire 35' après l'ingestion de l'adrénalone.

D'après Gerhardt la mort par intoxication adrénalinique est surtout une mort cardiaque par arrêt subit du cœur. Ceci ne peut pas être admis pour tous les cas comme l'a exprimé d'ailleurs Amberg qui admet aussi l'arrêt respiratoire comme cause de la mort par l'adrénaline.

Dans notre expérience la respiration s'est arrêtée bien longtemps avant le cœur qui, pendant des minutes a continué, d'abord régulièrement, à battre en diminuant progressivement l'amplitude de ses pulsations pendant que la pression artérielle s'abaissa de plus en plus.

Les essais sur trois autres chiens nous ont montré que par la voie stomacale l'adrénalone est très active, incomparablement plus active que l'adrénaline. Son action se manifeste déjà après l'introduction de quantités relativement petites. Avec des doses de 0 gr. 010 à 0 gr. 013 par kilo d'animal, nous avons toujours eu les effets caractéristiques. Ceux-ci apparaissent déjà peu de minutes après l'ingestion, ils augmentent progressivement dans la suite et persistent alors pendant très longtemps.

Chez un chien de 12 kg. qui avait reçu par la sonde 0 gr. 20 d'adrénalone, c'est-à-dire 0 gr. 016 par kilo, nous avons enregistré les effets sur les divers appareils pendant plus de 4 heures. L'action, qui n'était pas encore terminée à ce moment, s'est montrée particulièrement forte dans ce cas. La pression carotidienne partant de

11 1/2 — 13 cm Hg monta progressivement et atteignit au bout de 2 heures son maximum de 19 cm Hg. L'amplitude des pulsations cardiaques qui augmenta en même temps, atteignit par moments jusqu'à 4 à 5 fois sa grandeur normale. 4 heures après l'ingestion la pression artérielle était encore à 16 cm Hg, l'amplitude des mouvements respiratoires particulièrement grande.

Siège de l'action de l'adrénalone.

Nous avons vu que l'adrénalone agit, comme l'adrénaline, sur le parenchyme glandulaire en augmentant sa sécrétion. Warchol, en se basant sur les résultats obtenus par Langley, admet, comme nous avons vu plus haut, une action directe de l'adrénaline sur le parenchyme glandulaire. Les expériences de Langley cependant, ne démontrent pas cette action directe. Il est, d'après les nombreux travaux sur l'adrénaline, beaucoup plus probable que cette base agit non pas sur le tissu glandulaire ou les muscles lisses des vaisseaux, mais sur les terminaisons périphériques du sympathique, car dans tous les organes l'adrénaline agit toujours comme l'excitation des nerfs sympathiques. Ce parallélisme entre l'action de l'adrénaline d'une part et l'effet produit par l'excitation du sympathique d'autre part, a été bien mis en évidence par Langendorff, qui a montré que l'adréna-

line agit sur les vaisseaux coronaires en les dilatant. Or, nous savons depuis les recherches de Maass que le sympathique contient des vasodilatateurs pour les vaisseaux coronaires, alors que les vasoconstricteurs pour ces mêmes vaisseaux se trouvent dans le nerf vague.

Tout cela parle bien en faveur de l'action de l'adrénaline sur les terminaisons périphériques du sympathique, car nous n'avons pas de raisons pour admettre une différence entre la substance contractile des muscles lisses des coronaires et celles des autres petits vaisseaux. Les expériences faites sur l'œil, l'utérus et les autres organes viennent encore à l'appui de cette opinion qui place le siège de l'action de l'adrénaline dans les terminaisons périphériques du sympathique.

I. — ETUDE DE L'ACTION DE L'ADRÉNALONE APRÈS SECTION DE LA MOELLE.

Pour étudier le siège de l'action de l'adrénalone sur la pression artérielle nous avons, après avoir coupé les nerfs vagues et établi la respiration artificielle, pratiqué la section de la moelle au-dessous du bulbe. La figure XI qui reproduit l'effet de deux injections faites dans ces conditions, nous montre l'identité de l'action de l'adrénalone et de l'adrénaline avec la seule différence cependant déjà connue que l'effet de l'adrénalone est plus durable. Il s'agit donc pour l'adrénalone comme pour

l'adrénaline d'une action périphérique qui consiste en une vasoconstriction périphérique telle que nous la voyons sur le tracé du rein. Cette vasoconstriction peut être démontrée encore autrement.

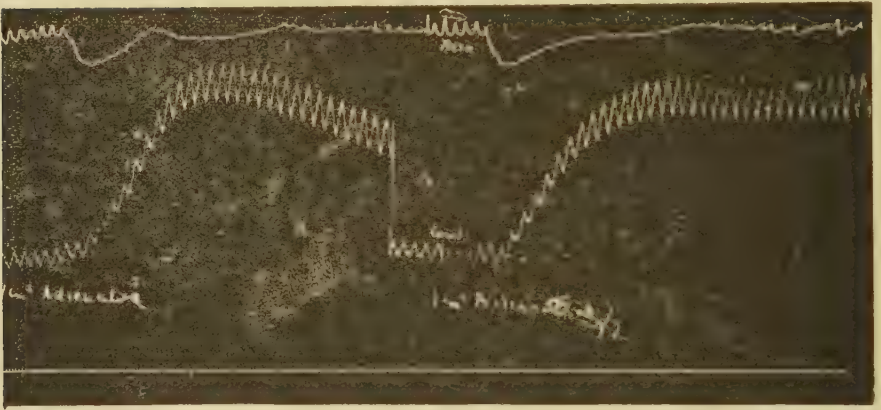


FIG. XI. — Chien 7 kg. 400, chloralosé, atropinisé.
Action de l'adrénalone après section des nerfs vagues et section de la moelle.
Respiration artificielle. En injection de 1 cm³ d'adrénalone (1/100), auparavant injection
de 1 cm³ d'adrénaline (1/1.000). Pression carotidienne au début : 7-8 cm Hg.

II. — ADRÉNALONE EN APPLICATION LOCALE.

Une solution d'adrénalone en contact avec des muqueuses, les fait pâlir, en contact avec une plaie qui saigne, elle arrête l'écoulement du sang. Il y a là constriction vasculaire sur place, ce qui conduit à admettre l'action directe de l'adrénalone, soit sur la substance contractile des petits vaisseaux ou des capillaires, soit sur les terminaisons périphériques du sympathique.

III. — ADRÉNALONE EN INJECTION INTRADERMIQUE.

Nous avons réalisé encore une troisième expérience pour montrer cette vasoconstriction locale, périphérique. Une goutte d'une solution d'adrénalone au 1/100, injectée dans la peau de l'avant-bras (expérience faite sur nous-mêmes) a produit après une minute $1/2$, une tache blanche, ronde, qui s'étendit de plus en plus pour atteindre après 20 minutes la grandeur d'une pièce de deux francs. Autour de la tache blanche se forma dès les premières minutes, un halo rouge, qui était, au toucher, un peu plus chaud que les régions avoisinantes. Dans le centre pâle se développèrent sur la peau des rides bien visibles. Douze heures après l'injection, le halo rouge avait disparu, la tache blanche par contre continua à persister encore jusqu'à la dix-huitième heure après l'injection. La réaction qui n'était nullement douloureuse ou désagréable, a disparu sans laisser de traces.

IV. — ETUDE DE L'ACTION DE L'ADRÉNALONE EN PRÉSENCE DE DIVERSES AUTRES SUBSTANCES A ACTION VASOMOTRICE.

1^o *Action antagoniste des vasodilatateurs.*

a) *Nitroglycérine et adrénalone.*

Cameron dans une étude sur l'influence de l'action de la nitroglycérine sur l'adrénaline a établi que la nitroglycérine était capable d'annuler l'action hypertensive

de l'adrénaline et qu'une injection simultanée des 2 substances, prises dans des proportions données, ne provoquerait pour ainsi dire aucun changement de la pression artérielle.

Nous avons repris ces expériences à propos de l'étude de l'adrénone. Nous n'avons cependant pas vu une suppression absolue des effets de ces 2 substances antagonistes injectées simultanément. Presque toujours on observait après l'injection d'abord une légère élévation de la pression artérielle avec vasoconstriction rénale typique, puis une chute de la pression avec dilatation rénale. Et cela nous paraît assez facile à comprendre, si l'on se représente l'action des nitrites qui produisent d'abord une dilation des vaisseaux crâniens et cervicaux sans chute de la pression artérielle. L'hypotension ne s'établit qu'à la suite de la vasodilatation survenant après, dans les autres régions du corps. L'adrénaline peut donc donner une légère élévation de la pression artérielle au moment où la vasodilatation générale avec la chute de pression causée par la nitroglycérine, n'entre pas encore en action. Une fois établie cette dernière agit alors plus longuement.

b) Histamine et adrénaline.

Dans son intéressante étude sur l'histamine Koskowski, après avoir recherché l'action de cette substance, a étudié son mécanisme par l'étude comparative de l'histamine et de ses antagonistes. Et il est arrivé aux conclusions suivantes : L'histamine = (β — imidazolyl-

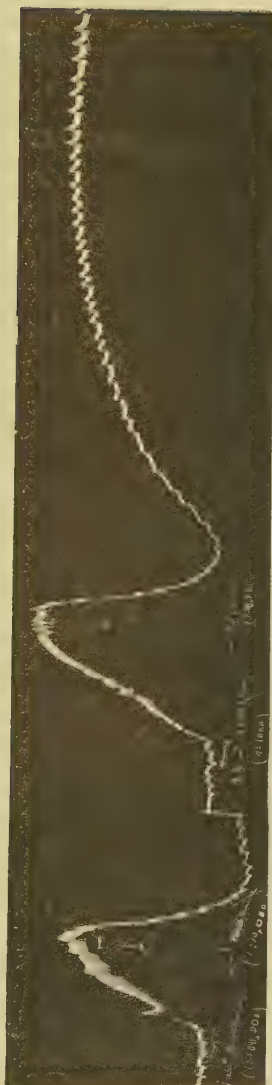


Fig. XII. — Chien, 7 kilog. 500, chloralosé, atropinisé. Pression carotidienne.

D'abord injection de 0 mgr. 01 d'adrénaline, plus tard injection de 2 mgr 20 d'adrénaline,

En 4 injection de 0 mgr. 20 d'histamine.

éthylamine) agit sur le même point que l'adrénaline, mais en sens opposé. Le siège de son action se trouve donc dans les terminaisons du sympathique, ou dans la « myo-neural-junction » de Langley.

Introduite en mélange avec l'adrénaline, elle supprime l'action de cette dernière. Injectée au moment de la plus forte pression produite par l'adrénaline, elle fait baisser celle-ci au même degré que si elle était sans adrénaline.

Comme pour l'adrénaline, l'histamine est antagoniste de l'adrénaline. Les deux substances agissent probablement sur le même point sans peut-être agir sur le même système. La figure XII nous montre l'effet de l'histamine après adrénaline d'une part, et adrénaline d'autre part. Injectée au moment de la plus forte élévation de la pression artérielle, l'histamine provoque dans les deux cas une forte chute de pression qui est un peu plus forte après l'adrénaline. La pression remonte après un certain moment à la pression normale. Dans le cas de l'adrénaline la chute de pression n'est pas si grande et la pression remonte presque aussitôt et progressivement jusqu'à la hauteur qu'elle aurait sans doute eue à ce moment, si l'histamine n'avait pas été injectée. Puis la pression redescend lentement. L'histamine agit donc vis-à-vis de l'adrénaline, en sens opposé, mais son action est très fugace et ne peut pas arrêter, d'une façon définitive, l'action de l'adrénaline.

2. *Action de l'adrénalone après ergolinine.*

L'action de l'ergotinine nous donne un bon moyen d'étudier le point d'action de l'adrénaline. Nous savons depuis les travaux de Dale, qu'injectée en dose forte (5 mgr. par kilo) l'ergotoxine paralyse les vasoconstric-

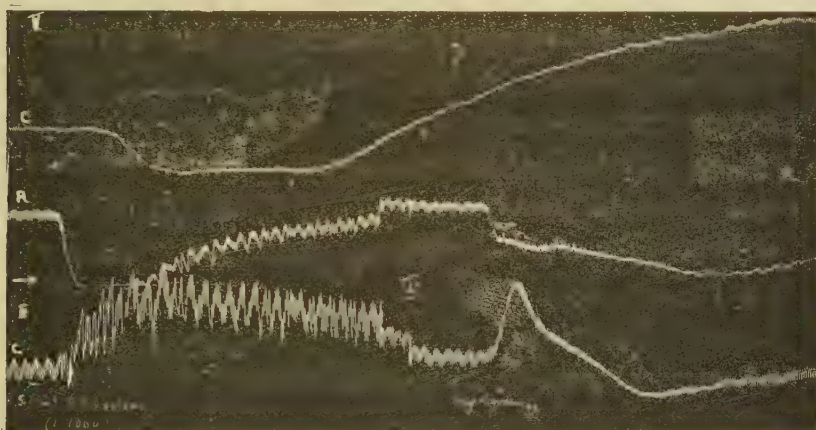


Fig. XIII. — Chien 6 kg, 700 chloralose.

C. Pression carotidienne. R. Volume du rein. En III injection de 2 mgr, 5 d'adrénalone. — En IV injection de 4 cgr. 0 d'ergotinine amorphe. — En V injection de 2 mgr, 5 d'adrénalone (comme en III).

teurs ce qui permet alors d'obtenir le renversement des effets de l'adrénaline.

On peut également et à des doses identiques, comme l'a montré M. Tiffeneau, effectuer la paralysie des vaso-

constricteurs avec l'ergotinine cristallisée. La figure XIII reproduit cette expérience faite avec l'adrénalone sur un chien de 6 kg. 700 chloralosé.

En III, injection intraveineuse de 2, 5 cc. d'une solution d'adrénalone au 1/100. Effet typique. En IV, injection intraveineuse de 4 cg. d'ergotinine amorphe. Elévation rapide, mais fugace de la pression artérielle, puis chute et hypotension. Celle-ci disparaît bientôt et la pression artérielle s'élève de nouveau lentement, mais progressivement jusqu'à 24 cm. de Hg. Le rein montre au moment de l'hypotension et de la deuxième élévation de la pression artérielle une vasoconstriction très nette. En V, injection de la même quantité d'adrénalone qu'en III. Renversement de l'effet de l'adrénalone et hypotension. Celle-ci dure un certain temps, puis la pression artérielle monte progressivement, l'hypertension devient considérable et persiste pendant très longtemps. Le même phénomène se produit plus tard après une nouvelle injection d'adrénalone. Une troisième et même dose d'adrénalone après injection préalable de 1/2 cc. de sulfate d'hyoscyamine au 1/100^e donne la même forme de la courbe, mais avec accélération bien visible des pulsations.

Dans notre expérience, l'ergotinine a été injectée trop tôt, à un moment, où l'adrénalone était encore en action, car il semble bien que nous n'avons pas, en IV, l'effet pur de l'ergotinine avec hypertension d'abord et hypotension par paralysie des vasoconstricteurs, dans la suite, mais au contraire le mélange des deux influences. L'action

de l'adrénalone durait encore au moment de la paralysie des vasoconstricteurs.

Notre expérience nous permet de tirer deux conclusions :

1^o Identité du siège d'action de l'adrénalone et de l'adrénaline;

2^o Grande durée et prépondérance de l'action de l'adrénalone.

Il est difficile d'interpréter les faits nouveaux décrits ci-dessus. La théorie de la paralysie des vasoconstricteurs par de fortes doses d'ergotinine, qui a semblé être confirmée par les expériences faites avec l'adrénaline; ne peut pas expliquer la longue période d'hypertension produite par l'adrénalone. On ne peut non plus admettre une paralysie seulement passagère des vasoconstricteurs, puisque ce même phénomène s'est produit, sans nouvelle dose d'ergotinine, à chaque injection d'adrénalone.

V. — ACTION DE L'ADRÉNALONE SUR LE COEUR *in situ*.

Nous avons vu que l'adrénalone agit comme l'adrénaline sur les terminaisons du sympathique en produisant dans tous les territoires vasculaires une forte vasoconstriction qui fait monter la pression artérielle. Ce n'est pas la seule action.

L'adrénalone agit encore directement sur le muscle cardiaque en renforçant et en accélérant son action. C'est un excitant des accélérateurs cardiaques. Son effet se

dessine dans la figure XIV qui, malheureusement, ne reproduit qu'imparfaitement le tracé original pris sur le cœur *in situ* d'un chien chloralosé. On voit le ralentissement initial du rythme cardiaque avec renforcement de l'action cardiaque visible à l'augmentation de l'amplitude des battements du ventricule et de l'oreillette. Sur

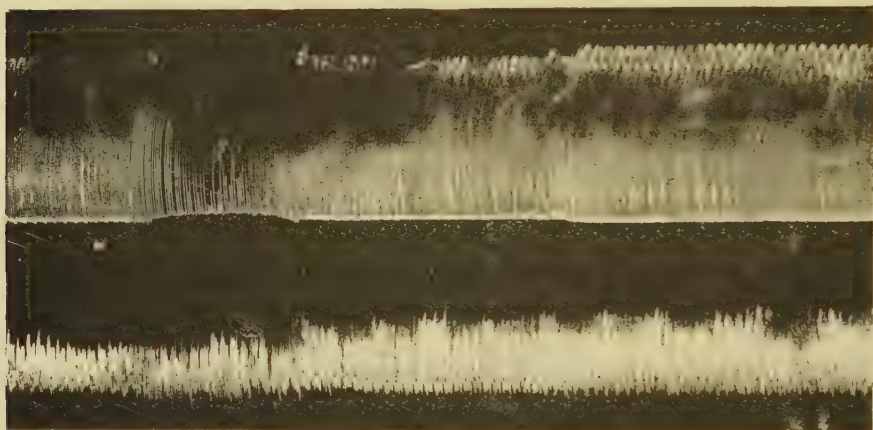


Fig. XIV. — Cœur *in situ*.

Chien, 30 kilog., chloralosé. Tracé du ventricule en bas, tracé de l'oreillette en haut.
En H₂ injection intraveineuse de 1 cgr. d'adrénaline.

les tracés que nous avons pris sur le même chien après atropinisation et section des vagues, nous avons, au contraire, observé une accélération cardiaque. Le ralentissement est donc bien l'effet de l'excitation du centre du vague et il est probable que cette action au début de l'élévation de la pression artérielle est causée d'une part directement, par l'action directe de l'adrénaline sur le centre du vague, d'autre part indirectement, par les

suites de la vasoconstriction dans cette région et surtout par l'élévation de la pression artérielle qui augmente toujours le tonus du vague.

Le ralentissement, très net au début de l'élévation de la pression artérielle, disparaît dans la suite et fait place à une accélération cardiaque, conséquence de l'excitation périphérique des accélérateurs cardiaques, qui l'emporte alors sur l'excitation du centre du vague.

L'adrénaline agit sur le cœur normal, mais son effet est surtout visible, lorsque la pression artérielle est basse et le cœur affaibli. Le renforcement des pulsations cardiaques se montre alors très nettement. Il ne s'agit pas dans ces cas d'un effet indirect sur le cœur par l'amélioration de la circulation sanguine dans les vaisseaux coronaires, mais bien d'une action directe de l'adrénaline sur le cœur, car nous avons eu le même effet après injection de fortes doses de chloral ou de chloroforme qui avaient réduit le cœur à des contractions minimales.

CONCLUSIONS

1° L'adrénalone $(\text{OH})^2 \text{C}^6 \text{H}^3 - \text{CO} - \text{CH}^2 \text{NH} - \text{CH}^3$ possède comme l'adrénaline $(\text{OH})^2 \text{C}^6 \text{H}^3 - \text{CHOH} - \text{CH}^2 - \text{NH} - \text{CH}^3$ une action stimulante élective sur les terminaisons du sympathique. Elle produit en effet tous les symptômes d'excitation du sympathique : exophtalmie et mydriase, sécrétion glandulaire, glycosurie, accélération et renforcement des pulsations cardiaques, enfin vasoconstriction et notamment constriction générale de toutes les artérioles de l'économie par action directe, périphérique, ce qui entraîne une élévation considérable de la pression artérielle. Comme pour l'adrénaline, la tachycardie par l'adrénalone ne se manifeste que chez l'animal atropinisé, c'est-à-dire seulement lorsqu'on a supprimé l'action cardio-modératrice des nerfs vagues ; chez l'animal normal on n'observe au contraire que de la bradycardie par suite de l'action prépondérante exercée directement et indirectement par l'adrénalone sur les centres du vague.

2° L'adrénalone est environ 200 fois moins toxique que l'adrénaline en injection sous-cutanée et 124 fois moins toxique en injection intraveineuse.

3° L'intensité de l'action vasoconstrictive de l'adrénalone, mesurée par les variations de la pression arté-

rielle, est 200 à 220 fois plus faible que celle de l'adrénaline.

4° La modalité de l'action de l'adrénalone comparée à celle de l'adrénaline en diffère en ce sens que l'adrénalone agit d'une façon beaucoup plus durable, son action étant à peu près 6 à 8 fois plus prolongée que celle de l'adrénaline.

Cette durée d'action dépend de la moindre oxydabilité de l'adrénalone qui n'est pas aussi facilement détruite dans l'organisme. Elle présente donc sur l'adrénaline l'avantage de pouvoir être administrée par la voie buccale et en injection sous-cutanée tout en produisant des effets incomparablement plus marqués et plus persistants que ceux produits par une dose équivalente d'adrénaline.

D'autre part, l'arrêt respiratoire produit par l'adrénalone n'est pas si marqué qu'après l'adrénaline, ce qui pourrait présenter certains avantages au point de vue clinique.

5° Le siège de l'action de l'adrénalone se trouve dans les terminaisons du sympathique et son administration par les diverses voies produit les mêmes effets que l'excitation du sympathique.

Vu :

Le Doyen :

H. ROGER.

Vu :

Le Président de la thèse :

POUCHET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- Abderhalden et Mueller.** — *Ztschr. f. phys. Chemie*, t. 58, 1908.
— *et Slavu Ztschr. f. phys. Chemie*, t. 59, 1909.
- Amberg.** — *Arch. internat. de Pharmacodyn.*, vol. 11, 1902.
- Barger et Dale.** — *Journ. of Physiology*, t. 41, 1910.
- Battelli.** — *Cpts. rend. Soc. biolog.*, Paris, 1902.
- Baylac.** — *Arch. méd. d. Toulouse*, 1905.
- Biberfeld.** — *Med. Klin.* n° 45, 1906.
- Cameron.** — *Procced. Royal Society of Edinbourgh*, vol. 26, 1905-06.
- Cushny.** — *Journ. of Physiol.*, t. 37, 1908.
- Cybulski.** — *Gazeta Lekarska*, n° 12, *Phys. Zentrbl.* B. 9., 1895.
- Dakin.** — *Proc. Roy. Soc.*, vol. 76, 1905.
- Dale et Laidlaw.** — *Journ. of Physiol.*, t. 41, 1910-1911.
- Faust.** — *Mohr et Stachelin, Hdb. d. inn. Med.* B. 6, 1920.
- Friedmann.** — *Beitr. z. chem. Physiol. u. Path.*, t. 6, 1905.
- Gondal.** — *Thèse de Paris*, 1920.
- Hunt.** — *J. Amer. M. Ass.*, Chicago, t. 47, 1906.
- Harold, Nierenstein et Roalf.** — *Journ. of Physiol.*, t. 41, 1910.
- Koskowski.** — *Comp. rend. d. l'Acad. d. Sc. à Cracovie*, t. 58, 1918.
- Langendorff.** — *Zentrbl. f. Physiol.*, vol. 21, 1908.
- Langley.** — *Journ. of Physiol.*, vol. 39, 1910.
- Launoy.** — *Cpt. rend. Soc. biol.*, t. 83, 1920.
- Lesage.** — *Cpt. rend. Soc. biol.*, Paris, 1904.

- Loewi et Meyer (H.).** — *Arch. f. experim. Path. u. Pharm.*
vol. 53, 1905.
- Maass.** — *Pflueger's Arch.*, vol. 74, 1889.
- Marie (A.).** — *Annales de l'Institut. Pasteur.*
- Meyer (H.).** — *Zentrbl. f. Physiol.*, vol. 18, 1904, p. 501 et 825.
Congr. internat. d. physiol., 30 août 1904.
- Meyer (H.) et Gottlieb.** — *Experim. Pharm., kologie*, 1918.
- Mullot (Mlle).** — *Thèse de Paris*, 1920.
- Popielski.** — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, vol. 165, 1916.
- Ritzmann.** — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* vol. 61, 1909.
- Schmiedeberg.** — *Grdr. d. Pharmacologie*, 1909.
- Schultz.** — *U. S. Treasury dep. Hyg. Lab. Bull.*, n° 55, Washington, 1909.
- Sherrington.** — *Journ. Physiol.*, t. 37, 1909.
- Stolz.** — *Ber. d. chem. Ges.*, vol. 37, 1904.
- Tiffeneau.** — *Liv. jub. d. prof. Richel*, 1912.
— *Cpt. rend. Acad. d. sc.*, t. 161, 1915.
— *Congrès Physiologie*, Paris, 1920.
— *Paris médical*, novembre 1920.
— *Bull. génér. d. Thérap.*, 88^e année, t. 172, n° 2, 1921.
- Warchol.** — *Bull. Acad. d. Sc.*, Cracovie, Sér. B., 1916.
-

